

UNIVERSIDAD DE NAVARRA. FACULTAD DE MEDICINA
CLINICA UNIVERSITARIA
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

El síndrome oculo-neuro-cardíaco. Estudio clínico y revisión de toda la literatura

*Albert Larbrisseau, D. M.**

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 11 ½ años cuyo complejo cuadro clínico, no emparentado a ninguna otra entidad nosológica bien definida hasta ahora, demuestra un desorden plurisistémico. En ella fueron encontrados: una oftalmoplegia externa progresiva, una retinitis pigmentosa atípica, una disminución difusa de la fuerza muscular, algunos signos de lesión cerebelosa, un trastorno intelectual, un retraso del desarrollo pondoestatural y la aparición de un bloqueo cardíaco completo necesitando la implantación de un marcapasos. A eso se añadieron una curiosa anomalía odontológica y una imagen radiológica de displasia metafisaria. En el L.C.R. se comprobó una proteinorraquia con un aumento de las inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM y otras proteínas especiales. Las células musculares esqueléticas pusieron de manifiesto al microscopio electrónico una anomalía de las mitocondrias que se mostró también en las células secretoras de las glándulas sudoríparas. Se hizo una revisión de toda la literatura, buscando casos similares. A raíz de una discusión sobre la historia natural y la tipificación de los datos clínicos de tales casos se llegó a caracterizar los elementos esenciales para su inclusión en esta nueva y original entidad nosológica.

INTRODUCCIÓN

En estos últimos años, se han descrito varias observaciones acerca de enfermos cuyo complejo cuadro clínico demuestra, además de una enfermedad neurodegenerativa de origen central (retraso

mental, afectación cerebelosa, pérdida de funciones auditiva y vestibular, proteinorraquia, etc.), una retinitis pigmentosa, una oftalmoplegia externa con ptosis palpebral, trastornos importantes de conducción cardíaca y debilidad muscular. La variedad de los diversos modos de presentarse cada caso, dificulta su clasificación nosológica, más aún cuando se considera que ninguna etiología ha podido ponerse de manifiesto. Muchos de estos casos se parecen a la en-

(*) Residente de Neurología en la Clínica Universitaria. Miembro de la "Fellowship of The Mead Johnson Foundation" (Canadian Paediatric Society).

fermedad de Refsum o bien la abetalipoproteinemia. Sin embargo, estos diagnósticos no se pueden comprobar si se hace una investigación adecuada.

Hemos tenido la oportunidad de reconocer a una enferma que presentaba tal cuadro. La originalidad de su presentación clínica y el hallazgo de curiosas lesiones morfológicas en biopsias tomadas del músculo estriado y de la piel, fueron los motivos que nos animaron a publicarlo.

OBSERVACIÓN

H. T.: Una Niña de 11 ½ años, la menor de una familia de 8 hijos. Fue admitida por primera vez en el Hospital Ste.-Justine de Montreal en enero de 1971. Los padres refieren que, a partir de la edad de 2 ½ años, le notaron un retraso en su desarrollo pondoestatural en comparación con sus hermanos; fue el primer hallazgo que les llamó su atención. Muy pronto notaron que con cualquier esfuerzo físico manifestaba signos de fatigabilidad y pérdida de fuerza muscular. Algunos años antes de su admisión, se dieron cuenta de cierto grado de ataxia en la marcha, con muchas caídas al suelo. Cuando tuvo aproximadamente 6 años, se observó una ligera disartria y movimientos dismétricos en los miembros superiores. Se daba la tendencia de que todos estos síntomas empeoraban y después mejoraban periódicamente sin relación con factor alguno. Su inteligencia ha sido considerada más baja que la normal por sus mediocres resultados escolares. Es interesante notar que, a pesar de los signos oftalmológicos encontrados, no se quejaba de la disminución de su agudeza visual, de nictalopía o diplopía. Dos años antes de su admisión, se notó la instalación de una ptosis palpebral.

El embarazo fue normal y a término, salvo que los primeros movimientos del feto fueron notados al sexto o séptimo mes.

El parto no tuvo complicaciones. El período neonatal transcurrió sin nada de particular. El desarrollo de la niña se consideró normal, hasta la edad de 2 ½ años (se sienta sola a los 6 meses, anda a los 13, y dice algunas frases a los 2 años). No tuvo otra enfermedad hasta su admisión que la actual.

Sus padres y 7 hermanos gozan de buena salud. Fueron todos sometidos a una exploración física detallada, especialmente desde el punto de vista neurológico y oftalmológico, sin encontrarse hallazgos patológicos.

Hay consanguinidad en la familia: los bisabuelos paterno y materno fueron hermanos. La familia ha vivido siempre en una región de la provincia de Quebec conocida como genéticamente aislada. No hay historia de enfermedad nerviosa, ocular o cardíaca.

Exploración física: La enferma presentaba un importante retraso pondoestatural (peso: 15 kilos; altura: 116 cm), que correspondía al normal de una niña de 6 ½ años. La piel tenía un curioso tinte amarillo y parecía envejecida. Su dentadura ofrecía un aspecto muy curioso; se notó un esmalte amarillento, sin brillo, con fracturas superficiales. (Los odontólogos no pudieron clasificar esta curiosa morfología de los dientes). La auscultación cardíaca reveló un soplo sistólico, grado II/VI, suave, a nivel apical; el ritmo era normal. No había hepatosplenomegalía.

Exploración neurológica: Niña intelectualmente deficiente, bien orientada, con lenguaje ligeramente disártico. Agudeza visual: 20/70 por el ojo derecho y 20/60 por el izquierdo. El fondo de ojo reveló una retinitis pigmentaria atípica: las papilas eran pálidas y de color "gamuza"; los vasos disminuidos de calibre; la retina mostró una degeneración pigmentaria difusa y de coloración gris; en la periferia, se observaron pigmentaciones

en forma de corpúsculos óseos; a nivel de la parte temporal superior de la retina del ojo izquierdo se observaron 2 manchas de gliosis en forma estrellada. Había una ptosis palpebral ligera en ambos lados, más acusada en el lado izquierdo. Se observó también una importante limitación de la mirada hacia arriba y una abducción incompleta de los ojos en lateral, más importante del lado izquierdo: la convergencia era imposible. No se encontró diplopía o nistagmo. Los reflejos pupilares eran normales. Tenía ligera paresia facial con aspecto de facies miopática. No había disfagia. Los flexores del cuello y esternocleidomastoideos se encontraron bastante débiles. La musculatura de los miembros era ténue y se observó una hipotonía difusa; no había evidencia de fasciculaciones. La fuerza muscular se encontró disminuida de manera moderada a nivel de las cinturas escapular y pelviana y, a nivel de los miembros, más en región proximal que en la distal. Los reflejos osteotendinosos estaban abolidos. No había signo de Babinski. Las sensibilidades superficiales y profundas eran normales. Había una ligera dismetría a la prueba dedo-nariz y la marcha en "tandem" era difícil por la ataxia; una adiadococinesia estaba también presente. La palpación de los nervios periféricos no demostró ningún engrosamiento.

Análisis de laboratorio: Los análisis siguientes fueron normales: hemograma y velocidad de sedimentación (ausencia de acantocitos); orina; aminoaciduria; glicemia, uremia, y creatinemia; electrolitos, fósforo, calcio y fosfatasa alcalina en suero; ceruloplasmina sérica; V.D.R.L.; transaminasas; creatina, fosfoquinasa y aldolasa en suero; lipidograma por electroforesis en papel; electroforesis e inmunoelectroforesis de proteínas séricas; ácido fitánico en plasma por cromatografía gaseosa y en capa fina; mucopolisacáridos en orina por test al nitroprusido y al "alcian blue".

Por el importante retraso pundoestatural, se practicaron varios tests endocrinológicos. El dintel de T3, T4 y la captación de I^{131} fueron normales. Los anticuerpos antitiroideos por hemaglutinación fueron positivos a 1/125 y negativos por el método de fijación de complemento. El test de supresión al Metapiron y la cantidad de hormona del crecimiento post estimulación con insulina fueron normales. La curva de tolerancia a la glucosa oral e intravenosa fue ligeramente anormal (ayuno: 62 mg%; 30 min.: 95 mg%; 60 min.: 141 mg%; 120 min.: 146 mg%; 180 min.: 136 mg%).

El electrocardiograma mostró una desviación axial izquierda (eje eléctrico a 30°) y un bloqueo incompleto de la rama derecha del fascículo de His.

Los electroencefalogramas mostraron, repetidas veces, una actividad de ondas lentas difusas de 5-6 ciclos/sec., de moderada intensidad, al nivel de las regiones medias y posteriores de ambos hemisferios, sin actividad paroxítica.

La radiografía de tórax y la pielografía fueron normales. La edad ósea correspondió a 6 años. Las radiografías del esqueleto pusieron de manifiesto una lesión muy curiosa a nivel de la metáfisis distales de los fémures que hizo pensar en una displasia; tal anomalía no ha sido descrita en otros síndromes. La pneumoencefalografía fraccionada mostró una atrofia cerebelosa de moderada severidad.

Los tests psicológicos revelaron un coeficiente intelectual de 74, sin disociación significativa entre el aspecto verbal y no verbal.

El líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) de una punción lumbar hecha el segundo día de su admisión y el obtenido durante la pneumoencefalografía, mostraron una proteinorquia de 133 y 129 mg%, con ausencia de elementos celulares y valores normales por el cloro y la glucosa;

la curva al oro coloidal fue normal. Un estudio más detallado de este L.C.R. reveló una alteración importante de las inmunoglobulinas (tablas I y II). No se detectó en este L.C.R. anticuerpos contra secciones al "cryostat" de cerebro humano por el método indirecto de inmunofluorescencia, utilizando un antisuero fluorescente marcado, preparado contra gamaglobulinas humanas 7S.

Un primer estudio electromiográfico en enero de 1971 mostró una conducción motriz y sensorial normales a nivel de los miembros superiores e inferiores. Con los esfuerzos voluntarios ligeros, se registraron un cierto número de potenciales polifásicos a nivel de varios músculos de los miembros. Se practicó biopsia neuromuscular a nivel del gemelo derecho (cfr. infra).

Se concluyó la investigación con un audiograma que fue normal y un electro-nistagmograma que reveló una función

laberíntica ligeramente hipoactiva del lado derecho.

Durante su primera estancia en el hospital, el cuadro clínico no tuvo ningún cambio. No obstante, tenía poco apetito y presentó vómitos con frecuencia. Esto fue drásticamente corregido por una dieta de 60 % de hidratos de carbono.

Seis meses más tarde, la niña fue rehospitalizada. Mientras tanto, mejoró su fuerza muscular; su apetito también fue mejor, aumentando su peso 3 kilos. Por primera vez, en 2 ocasiones, tuvo sin ningún factor determinante, un episodio sincope de breve duración.

En la readmisión, se observó, de hecho, una mayor fuerza muscular, y los signos de alteración cerebelosa fueron menos marcados. El L.C.R. demostró una proteinorquia a 130 mg%; fue también estudiado detalladamente y reveló una perturbación todavía más importante de las diversas fracciones de la electro e inmu-

T A B L A I

ANALISIS DE LAS PROTEINAS DEL L.C.R. POR EL METODO DE INMUNOPRECIPITACION CUANTITATIVA (resultados dados en microgramos %)

	<i>Enferma</i>		<i>Valores normales</i>
	<i>Enero 1971</i>	<i>Junio 1971</i>	
IgG	1,674	4,935	1,285
IgA	1,027	389	236
IgM	126	156	traza
Alpha 1 ácido glicoproteínico	652	372	59-194
Alpha 2 cerulo- plasma	236	171	21-80
Alpha 2 macro- globulina	575	1,218	99-541
Bêta 1 transferina	2,187	4,033	548-1,214
C ₃ complemento	3,029	1,133	307-676

TABLA II

ANALISIS DE LAS PROTEINAS DEL L.C.R. POR ELECTROFORESIS SOBRE ACETATO DE CELULOSA (resultados dados en % de proteínas totales)

Proteínas	Enferma		Valores normales
	Enero 1971	Junio 1971	
Pre-albúmina	1.25	1.13	6.5
Albúmina	48.0	54.8	54.8
Alpha 1 globulina	7.4	7.9	7.9
Alpha 2 globulina	11.2	10.73	10.4
Bêta 1 globulina	24.0	15.25	9.3
Bêta 2 globulina	—	6.21	3.8
Gamma globulina	7.5	7.35	7.1

noelectroforesis (Tablas II y III). El tiempo de conducción motriz fue repetido a nivel de los miembros inferiores, dando resultados normales. El electromiograma registró a nivel de varios grupos musculares algunos potenciales de fibrilación; durante un esfuerzo voluntario ligero, estos potenciales de acción muscular fueron, esta vez, de amplitud, configuración y duración normales.

En los primeros días de hospitalización, se constató que el pulso de la enferma, en general, no pasaba los 56/min., siendo, a veces, irregular. Un electrocardiograma de control, además de las alteraciones descritas, mostró un bloqueo atrioventricular completo. Poco después, la niña tuvo una parada cardio-respiratoria; fue reanimada con éxito. A pesar de un tratamiento con isoproterenol, no fue posible regularizar el ritmo cardíaco y periódicamente se asistió a breves episodios de bradicardia. Se le implantó entonces un marcapaso permanente. Se aprovechó la ocasión para practicar una nueva biopsia a nivel del cuádriceps izquierdo.

ESTUDIO AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO

El estudio histoquímico y ultraestructural de las 2 biopsias hechas en esta enferma fueron realizadas por Karpati y col. y están descritas detalladamente en otra publicación (1). Encontraron, en resumen, a nivel de las biopsias de gemelo y cuádriceps, muchas fibras extrafusales anormales del tipo histoquímico I, en las cuales se veía bajo el sarcolema una cantidad importante de inclusiones granulares con fuerte actividad enzimática oxidativa. En estas células musculares, la microscopía electrónica demostró muchas mitocondrias anormalmente grandes, agrupadas, en las que la disposición normal de las crestas estaba alterada, la matriz aumentada y conteniendo, a veces, algunos depósitos densos; también, estaban presentes algunos cristaloides. Anomalías análogas de las mitocondrias se encontraron igualmente a nivel de las células mucoides y claras de las glándulas sudoríparas de una biopsia cutánea. A nivel de estas fibras musculares, se observaron cerca de las mitocondrias anormales, una cantidad exce-

siva de pequeñas vacuolas lipídicas (probablemente tri y/o digliceridos).

El estudio del nervio sural fue normal. Puede deducirse, por lo dicho, que en este síndrome, habría una anomalía generalizada de las mitocondrias de todos los tejidos afectados; sin embargo, la etiología de tales anomalías no es evidente y, de momento, la relación entre estas anomalías y la función tisular de los órganos afectados no parece clara.

DISCUSIÓN

Esta rara asociación de alteraciones nerviosas, oculares y de la conducción cardíaca, en una enferma tan joven, nos llevó a revisar toda la literatura para encontrar otros casos similares. La tabla III muestra un resumen de todos los casos que pertenecen a la misma entidad clínica^{2, 13}. El estudio de biopsias musculares esqueléticas al microscopio electrónico se practicó solamente en 2 de estos casos^{8, 13}; las mismas alteraciones estructurales de las mitocondrias y los depósitos anormales de lípidos a nivel de las fibras extrafusales fueron descritas también en estos casos.

La existencia en estos casos de una sintomatología tan parecida no puede ser pura coincidencia. Kearns^{3, 14} fue el primero en observar esta curiosa asociación de alteración en la conducción cardíaca con una oftalmoplegía externa progresiva y una degeneración de la retina; hizo mención, además, de un caso que presentaba un cuadro neurológico similar al de la presente serie. La similitud de cada una de estas observaciones es tal que parece muy probable que pertenezcan a la misma entidad nosológica, cuya etiología todavía no está bien definida. El hecho de que se haya encontrado en estos casos una idéntica lesión a nivel ultraestructural específica aún más el síndrome. Sin embargo, el

significado de esta lesión y su relación con el cuadro clínico no están claros y, se requieren más estudios histoquímicos y enzimáticos para determinar una etiología precisa.

Tampoco, desde el punto de vista genético, se destaca un esquema específico. Todos los casos parecen aislados; sólo en el nuestro hay una historia de consanguinidad. En ninguno se pudieron revelar antecedentes familiares semejantes a este síndrome. No obstante, cabe plantearse la posibilidad de que tenga un carácter autosómico recesivo.

En casi todos los casos, los primeros signos se manifestaron por una afectación ocular que aparecieron en los primeros años de vida o, a lo más tarde, durante la adolescencia. El trastorno empezó con una ptosis palpebral, muchas veces unilateral y después, progresivamente bilateral, a la cual se sobreañadió paulatinamente una oftalmoplegía externa bilateral progresiva. En todos los casos en los cuales la observación fue suficientemente prolongada, esta oftalmoplegía llegó a ser completa. Nunca hay alteración de la musculatura intrínseca del ojo. En la fundoscópica muy temprano se notaron los signos de degeneración de retina, que, a pesar de ser muy llamativos, muy raramente llegaron a producir algún síntoma.

Algunos años más tarde, con plazos muy variables, se puso de manifiesto el desorden neurológico. Mientras en la descripción clásica del síndrome de oftalmoplegía progresiva se describe, a veces, como única alteración neurológica una cierta paresia facial —o bien esta oftalmoplegía es parte de otra enfermedad neurodegenerativa cuya entidad nosológica está bien demarcada (por ejemplo, la distrofia muscular oculofaríngea)— en el caso presente, la afectación neurológica fue polimorfa y, una vez instalada, dominó el cuadro clínico. De manera constante hay una disminución de la

TABLA III
REVISIÓN DE LA LITERATURA

<i>Autor</i>	<i>Sexo y edad</i>	<i>Edad a la aparición de los signos oculares</i>	<i>Signos oculares presentes con la Oftalmoplegia externa progresiva</i>	<i>Edad a la aparición de los signos neurológicos</i>	<i>Signos Neurológicos</i>	<i>Proteínas del L.C.R. en mgr %</i>	<i>E.E.G.</i>	<i>E.C.G.</i>
Barré y Rohmer (2)	Masc. 16	12	Retinitis pigmentosa atípica	8	Paresia facial; hipoacusia bilat. trastorno vestibular ataxia de los miembros y a la marcha	No mencionado	No mencionado	Bloqueo aurículo-ventricular
Kearns y Sayre (15)	M-17	3	Retinitis pigmentosa	4	Sordera progresiva bilat.; paresia de los miembros; ataxia	No mencionado	No mencionado	Bloqueo aurículo-ventricular completo
Jager y col. (13)	M-13	10	Retinitis pigmentosa	10	Hipoacusia bilat.; paresia facial; ligera ataxia de los miembros	115	No mencionado	Bloqueo cardíaco completo
Lind y Prame (17)	M-35	Durante la infancia	Degeneración retiniana	20	Facies miopático; debilidad marcada de los músculos del cuello de cinturas escapular y pelviada. Déficit intelectual	106	Lentificación, con ondas de 6-7 c/sec.	Bloqueo aurículo-ventricular completo
Daroff y col. (4)	F-23	11	Degeneración pigmentaria de la retina	15	Debilidad de las extremidades; disminución de R.O.T.; crisis convulsivas (probablemente en relación con crisis de Stockes-Adams)	166 212 268	Ondas lentas, difusas	Bloqueo cardíaco completo
Shy y col. (7) Gonatas y col. (11)	F-21	14	Coreo-retinitis	18	Hipoacusia bilat.; paresia facial y debilidad muscular proximal con hipotonía y abolición de R.O.T.; ataxia de miembros, de tronco y marcha; déficit intelectual	99	Trazado anormal, con ondas lentas difusas	Desviación axial izquierda y signos de lesión miocardiaco del septum anterior

TABLA III (CONTINUACION)

<i>Autor</i>	<i>Sexo y edad</i>	<i>Edad a la aparición de los signos oculares</i>	<i>Signos oculares presentes con la Oftalmoplegia externa progresiva</i>	<i>Edad a la aparición de los signos neurológicos</i>	<i>Signos Neurológicos</i>	<i>Proteínas del L. C. R. en mg %</i>	<i>E. E. G</i>	<i>E. C. G.</i>
Drachman (8)	F-16	8	Degeneración pigmentaria de la retina	10	Hipoclausia bilateral y disminución de la excitabilidad vestibular; disfonía y disfagia; facies miopática; debilidad muscular de cintura escapular y pelviana; atáxica; déficit intelectual	123 148	Ondas lentas, difusas	Bloqueo de rama izquierda después: bloqueo atrioventricular completo Inicialmente bloqueo de rama izquierda más tarde bloqueo A-V completo
	M-28	13	Degeneración pigmentaria de la retina	18	Hipoacusia bilateral; inexcitabilidad de la función vestibular; difonía; paresia facial; paresia del esternocleidomastoideo y de los músculos del cuello; ligera debilidad de los deltoides y bíceps; marcha atáxica; déficit intelectual	170	Ondas lentas especialmente en frontal	
Villanueva (25)	F-28	18 meses	Degeneración tapeto-retiniana atípica	18	Sordera bilateral y inexcitabilidad vestibular; disfagia; facies parética; paresia de miembros y abolición de R.O.T.; ataxia de miembros, tronco y marcha; déficit intelectual progresivo	90 85	Lentificación difusa	Bloqueo completo de rama derecha; después: bloqueo aurículo-ventricular completo

T A B L A III (CONTINUACION)

<i>Autor</i>	<i>Sexo y edad</i>	<i>Edad a la aparición de los signos oculares</i>	<i>Signos oculares presentes con la Oftalmoplegia externa progresiva</i>	<i>Edad a la aparición de los signos neurológicos</i>	<i>Signos Neurológicos</i>	<i>Proteínas del L. C. R. en mg %</i>	<i>E. E. G</i>	<i>E. C. G.</i>
	M-25	18	Degeneración coreo-retiniana	15	Sordera bilateral; pruebas vestibulares anormales; disfagia; paresia facial; abolición de los R.O.T. en miembros superiores; marcha atáxica; déficit intelectual	196	Lentificación difusa	Bloqueo completo de rama derecha; después: bloqueo aurículo-ventricular completo
Shastri y col. (23)	F-17	6	Degeneración pigmentaria de la retina	14	Hipoacusia bilateral; parálisis de velo del paladar; bilidad de los estereoparesia facial y denocleidomastoideo	100	Normal	Bloqueo de rama y desviación axial izquierda; después: bloqueo aurículo-ventricular completo
Mills y col. (19)	F-14	10	Degeneración pigmentaria de la retina	13	Debilidad muscular de miembros y disminución de R.O.T.; ataxia de miembros y marcha	130	No mencionado	Bloqueo parcial de rama derecha Extrasistol
	F-14	11	Degeneración pigmentaria de la retina	14	Debilidad de flexores del cuello; abolición de R.O.T. en miembros superiores; ataxia de miembros y marcha	216	Normal	Bloqueo completo de rama derecha
Olson y col. (20)	M-11	6	Degeneración pigmentaria de la retina	10	Ligera paresia facial; déficit sensorineural bilateral al audiograma; debilidad de músculos del cuello; disminución de R.O.T. en miembros superiores a marcha atáxica	117	Normal	Bloqueo de rama derecha; desviación axial izquierda; posible bloqueo de rama izquierda

fuerza muscular que afecta, tanto a los músculos de las cinturas, como a los del cuello y a los de los miembros, sin que haya signos de lesión de motoneurona inferior. Parece bien evidente, con las imágenes observadas al microscopio electrónico, que la lesión se sitúa directamente a nivel de la fibra muscular. Los reflejos osteotendinosos se vieron disminuidos o ausentes; no hubo nunca signos piramidales. También, en general, hubo alteración moderada de la función cerebelosa, sin signos de patología de los cordones posteriores. Con frecuencia, más tarde se notó una hipocusia neuronal progresiva y una hipoflexia de las funciones vestibulares. A este cuadro bastante típico se añadieron muchas veces, al final de la evolución, discretas manifestaciones de afectación bulbar. Salvo un caso, todos tuvieron una perturbación de la función intelectual. Todos los autores describen anomalías no específicas al electroencefalograma.

Se averigua también un aumento de las proteínas del L.C.R. Sólo, en el L.C.R. del caso que nos ocupa, hubo un estudio detallado de las inmunoglobulinas y determinación de proteínas especiales. Curiosamente se encontró un marcado aumento de las IgA, IgG y IgM, siendo normal la albúmina (en el suero, sólo había un ligero aumento de las IgA: cfr. tabla IV). Con un intervalo de 6 meses, fue también observado, sin que hubiera ningún factor para explicarlo, una marcada diferencia entre las 2 determinaciones de IgA y IgG. Con estos hallazgos, nos podemos preguntar: a) ¿Estas proteínas se han formado en el sistema nervioso central (SNC) o han derivado de la sangre? b) ¿Si han derivado de la sangre, cuáles son los antígenos que han provocado su formación? c) ¿Cuál sería su papel, si cabe, en la patogénesis de las anomalías tisulares encontradas y de sus manifestaciones clínicas? En el L.C.R. normal, las IgM no han podido

ser demostradas por inmunodifusión¹⁵ y la concentración de las IgA es muy pequeña. Raras veces esas inmunoglobulinas fueron detectadas en el L.C.R. de enfermos presentando un cuadro clínico especial: las IgM en un caso de lupus diseminado con afectación del SNC y las IgA en casos de encefalitis al herpes simplex y neurosífilis (15). La IgG es una fracción normal de las proteínas del L.C.R.; los valores anormales se dan en la esclerosis "en plaques", la panencefalitis esclerosante sub-aguda, la neurosífilis, etc.^{17, 18}. Un aumento de las IgG en el L.C.R. puede derivar de una producción local, y normalmente está asociado a una pleocitosis. En nuestro caso, es muy probable que ese aumento de las inmunoglobulinas y otras proteínas especiales se debiera a una alteración importante de la barrera hemo-meníngea que permitió un transfer de esas proteínas de la sangre al L.C.R. Por otra parte, como no fue detectado en el L.C.R. de la enferma ningún anticuerpo contra el tejido cerebral por el método de inmunofluorescencia, cabe difícilmente la posibilidad de una agresión al SNC por parte de un antígeno; no obstante, serían necesarios más estudios para descartar la posibilidad de la presencia de un virus lento o latente, e no fuera del SNC y para explicar tales anomalías de las inmunoglobulinas.

El tercer elemento característico del síndrome es la afectación del miocardio. En general, suele manifestarse al descubrirse en el electrocardiograma de un bloqueo de ramas. Después se presentan síntomas de síncope con arritmias y crisis de Stokes-Adams; entonces, se descubre al E.C.G. un bloqueo auriculo-ventricular que llega a ser completo y que, sino está bien controlado médicamente o por la implantación de un marca-pasos constituye invariablemente la causa de la muerte. Es interesante notar que en los casos en los cuales la histología del miocardio ha sido estudiada^{3, 6, 10}, no

T A B L A I V

ANALISIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS SERICAS POR EL METODO DE INMUNOPRECIPITACION (resultados dados en microgramos %)

	<i>Enferma</i> (enero 1971)	<i>Valores normales</i>
IgA	470	12-108
IgM	110	35-132
IgG	1,550	779-1,456

se ha podido observar, con la microscopía óptica, ninguna lesión del músculo o del sistema de conducción.

Por fin, en la mitad de los casos, este cuadro clínico se completa por un retraso pondoestatural y de la pubertad. Una investigación detallada desde el punto de vista endocrinológico, no ha revelado ninguna causa específica. Es muy probable que la afectación difusa del SNC constituya un factor determinante de tal anomalía.

Hay otros casos publicados que probablemente se podrían incluir en la misma entidad nosológica: en algunos ^{13, 19, 20} faltan ciertos elementos para que su observación sea completa; los demás ^{3, 13, 14, 21, 22, 23, 24}, con una evolución más prolongada, desarrollaron ciertamente los signos esenciales del síndrome o lo constituyeron de una forma incompleta.

Importa destacar aquí algunas características originales que presentaba nuestra enferma y que no fueron descritas en los demás casos. En primer lugar, la evolución de la enfermedad fue más rápida que en los casos citados anteriormente. En muy poco tiempo, se instaló una afectación severa tanto al nivel neurológico como al ocular y cardíaco; en los demás, esta evolución se hizo gradualmente durante muchos años, con un intervalo variable entre la aparición de las mani-

festaciones patológicas de cada sistema. Además, nunca fueron descritos, como en nuestro caso, episodios de remisión y exacerbación. Por otra parte, ningún autor menciona una imagen radiológica de displasia metafisaria, como la encontrada en el caso presente. Este curioso hallazgo queda, por el momento, sin explicación. Tampoco, encontramos, salvo en un caso de Drachman ⁹, —en el cual fue notada la aparición precoz de caries dentales—, ninguna peculiaridad odontológica, como la que hemos descrito.

ANATOMIA PATOLOGICA DEL SNC

La histología del SNC fue estudiada en 5 casos. Kearns y Sayre ¹⁵ describen una siderosis del "globus pallidus" y una pérdida neuronal en la parte lateral de la sustancia negra y de los núcleos vestibulares. Además, estos autores mencionan una vacuolización marcada de la sustancia cerebral blanca y de los núcleos lenticulares que se extiende hasta el tronco cerebral y la médula cervical. Los núcleos y fibras oculomotoras parecen normales. Jager y col ¹³, curiosamente, no encuentran ninguna alteración del SNC. Daroff ⁵ y Villanueva ²⁵ describen lesiones cerebrales casi idénticas: una encefalopatía esponjosa afectando a la sustancia blanca y gris del cerebro, del tron-

co cerebral, del cerebelo y de la parte superior de la médula servical. En ambos casos hay también una rarefacción neuronal, una gliosis y un aspecto esponjoso de los núcleos oculomotores. Villanueva²⁵ menciona además una alteración de la pared vascular de los núcleos de la base y de la parte inferior de la médula. Es interesante hacer resaltar que en todos los casos en que se efectuó biopsia del músculo oculomotor, se encontraron alteraciones del tipo "miopático". Sin embargo, como mencionan Rosenberg y col.²¹ y Daroff², tal estudio histológico resulta poco concluyente, en particular por lo que se refiere a la distinción de si la lesión tiene un origen "neurogénico" o "miopático"; más aún si consideramos que en algunos casos con degeneración de los núcleos oculomotores se comprueban, en la biopsia de los músculos oculares, alteraciones de tipo «miopático». Drachman y col.⁹,¹⁰ demostraron experimentalmente la imposibilidad de hacer esta distinción con base en un estudio histológico de rutina; ya que hicieron en perros una denervación de los músculos extraoculares, apreciando que esta intervención producía alteraciones típicamente "miopáticas".

En cuanto a la biopsia neuromuscular periférica, salvo en los 2 casos en que

hubo un estudio al microscopio electrónico y en que se demostró que existían lesiones ultraestructurales similares al nuestro, no se averiguó ningún cambio patológico en todos los demás casos.

CONCLUSIÓN

De momento, ningún dato nos permite poder formular hipótesis seguras sobre la posible etiología de tan interesante síndrome. Tampoco hay elementos para sospechar una determinación genética. Con tal lesión difusa y severa de muchos sistemas, permite especular sobre un posible desorden enzimático, con alguna disminución o sobrecarga metabólica; en este sentido, desde muchos puntos de vista, este síndrome tiene algunas afinidades con, por ejemplo, la enfermedad de Refsum, la abêta-lipoproteinemia o algún tipo de mucopolisacáridosis. Igual que en estos casos, hasta que un desorden bioquímico específico sea descubierto, una evaluación clínica detallada y un profundo estudio histológico y ultraestructural ayudarán a precisar mejor el cuadro noseológico de tales casos y orientar bien su investigación etiopatogénica.

AGRADECIMIENTO

El Dr. J. Davignon hizo el dintel del ácido finático. El Dr. G. Lamoureux determinó las inmunoglobulinas y proteínas del L.C.R. e hizo los estudios inmunofluorescentes sobre el cerebro. Los estudios electromiográficos fueron hechos por el Dr. A. Aguayo. El

autor quiere además agradecer la colaboración de los Dres. M. A. Chang Lau, J. M. Muñoz de Juana y J. I. Niño del Portillo en la revisión del texto castellano y la de la Directora de la Biblioteca de Ciencias de la Universidad de Navarra.

SUMMARY

The Oculo-Neuro-Cardiac Syndrome. A clinical study and an examination of all relevant bibliography on the subject

The case of a 11½ year old girl whose complex clinical features showing signs of multisystem disorder is presented. She had a progressive external ophthalmoplegia, atypical retinitis pigmentosa, diffuse muscular weakness, ataxia, intellectual impairment, delayed growth and presented, in a very short period, a complete heart block which required the insertion of a pacemaker. In addition, she had a curious anomaly of the dental enamel. On X-Rays, we found an unexplained metaphysis dysplasia. The CSF

showed an increase in protein and immunoglobulins IgA, IgG, IgM and some others special proteins. At the electron microscopy, there was evidence of some mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. A review of the literature was done in order to find similar cases. We then described the natural history of this puzzling syndrome; the essential features are characterized and from it, emerges a clinical picture which could well correspond to a very well defined new nosological entity.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 BARNARD, R. y R. SHOLTZ. *Am. J. Ophthal.*, 27: 621, 1944.
- 2 BARRE, J. A. y F. ROHMER. *Confin. Neurol.*, 8: 330, 1947-1948.
- 3 COHEN, S. y BANNISTER. *Lancet.*, 1: 336, 1967.
- 4 DAROFF, R. B., G. B. SOLITAIRE, J. H. PINCUS y G. H. GLASER. *Neurology*, 16: 161, 1966.
- 5 DAROFF, R. B. *Arch. Ophthal.*, 82: 845, 1969.
- 6 DASSEN, R., H. E. MOSSO y J. A. BERRETA. *Prensa Méd. Arg.*, 38: 1.420, 1951.
- 7 DAVIDSON, S. I. *Brit. J. Ophthal.*, 44: 590, 1960.
- 8 DRACHMAN, D. A. *Arch. Neurol.*, 18: 654, 1966.
- 9 DRACHMAN, D. A., N. WETZEL y M. WASSERMANN. *Neurology*, Minneapolis, 19: 282, 1969.
- 10 DRACHMAN, D. A., N. WETZEL, M. WASSERMANN y H. NAITO. *Arch. Neurol.*, Chicago, 21: 170, 1969.
- 11 GONATAS, N. K., I. EVANGELISTA y MARTIN. *J. Am. J. Med.*, 42: 169, 1967.
- 12 GRIGGS, R. C., W. STROBER y D. E. MCFARLIN. *Arch. Neurol.*, Chicago, 21: 303, 1969.
- 13 JAGER, B. V., M. L. FRED, R. B. BUTLER y W. H. CARNES. *Am. Med. J.*, 29: 888, 1960.
- 14 KARPATI, G., S. CARPENTER, A. LARBRISSEAU y R. LAFONTAINE. *J. Neurol. Sci.*, 1973. Aceptado por publicación.
- 15 KEARNS, T. P. y G. P. SAYRE. *Arch. Ophthal.*, 41: 497, 1963.
- 16 KEARNS, T. P. *Tr. Am. Ophthal. Soc.*, 63: 559, 1965.
- 17 LIND, I. y G. PRAME. *Acta Ophthal.*, 41: 497, 1963.
- 18 LINK, H. y R. MULLER. *Arch. Neurol.*, Chicago, 25: 326, 1971.
- 19 MILLS, P. V., D. I. BOWEN y D. S. THOMPSON. *Brit. J. Ophthal.*, 55: 302, 1971.
- 20 OLSON, W., W. K. ENGEL y G. O. WALSH. *Arch. Neurol.*, Chicago, 26: 193, 1972.
- 21 ROSENBERG, R. N., D. L. SCHOTLAND, R. E. LOVELACE y L. P. ROWLAND. *Arch. Neurol.*, Chicago, 19: 362, 1968.
- 22 ROSS, A., D. LIPSCHUTZ, J. AUSTIN y J. SMITH. *J. Med.*, New England, 280: 313, 1969.
- 23 SHASTRI, S. D., H. TULGAN, BUDNITZ y J. L. COLKER. *N. Y. Stat. J. Med.*, 71: 587, 1971.
- 24 TOURTELOTTE, W. W. y J. A. PARKER. *J. Neurol. Sci.*, 134: 1.044, 1966.
- 25 VILLANUEVA, J. A. *Ophthalmoplégie externe progressive avec spongiose des noyaux du tronc cérébral*. Memoria presentada en la Facultad de Medicina de París, 65 págs., 1970.
- 26 WALSH, F. S. y W. F. HOYT. *Clinical Neuro-Ophthalmology*. Baltimore. The Williams & Wilkins Company, pág. 1.262, 1969.